Aus der Medizinischen- und Nervenklinik
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. E. Grafe

Beiträge zur Kenntnis der lymphoidzelligen Angina und der Agranulocytose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Vorgelegt von

HEINZ HAPKE

Würzburg 1939

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 31

Aus der Medizinischen- und Nervenklinik
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. E. Grafe

Beiträge zur Kenntnis der lymphoidzelligen Angina und der Agranulocytose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Vorgelegt von

HEINZ HAPKE

Würzburg 1939

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 31

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Professor Dr. E. Grafe.
Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät.

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET!

I. MONOCYTENANGINA.

Werner Schultz machte erstmalig im Jahre 1922 aufmerksam auf eine besondere Form der Angina mit charakteristischer Vermehrung der Monocyten. Deshalb nannte er das Krankheitsbild damals Monocytenangina. Es sind Monocytosen von durchschnittlich 12—30 %, ja sogar bis zu 78 % beschrieben worden. Die Zellen zeigen die Oxydasereaktion und ihre Vermehrung kann Wochen bis Monate dauern.

Friedemann und Beer sind der Ansicht, daß es sich bei den Monocyten um pathologische Zellformen, vielfach vom plasmazellulären Typus handelt, die alle Übergänge zu typischen Lymphocyten zeigen. Während der Erkrankung werden gewöhnlich die großen mononukleären Zellen durch Lymphocyten verdrängt. Diesen Standpunkt nimmt auch Schwarz ein, ja W. Schultz selbst bezeichnet jetzt die Krankheit als lymphoidzellige Angina, da viele Fälle klinisch wie echte Monocytenanginen aussehen, hämatologisch aber ein Vorherrschen echter Lymphocyten zeigen.

Der weitere klinische Symptomenkomplex ist nach Nägeli kurz folgender:

Schüttelfrost und hohes, langdauerndes Fieber. Die Tonsillen sind gerötet und geschwollen und zeigen diphtherieähnliche Beläge und Nekrosen. Milzschwellung und öfters Lebervergrößerung. Kein Ikterus. Keine hämorrhagische Diathese. Es besteht lokale, manchmal auch generalisierte Drüsenschwellung. Schwerer Verlauf, aber günstige Prognose. Befallen werden meist Jugendliche zwischen 12 und 27 Jahren. Das Blutbild zeigt außer dem Monocytenreichtum normale Erythrozyten- und Thrombocytenwerte. Während die Leukocytenwerte hoch sind, zeigen die Lymphocyten prozentlich und absolut in der akuten Phase für lange Zeit (beträchtliche) Abnahme.

In der Klinik sind in den Jahren 1936—37 folgende drei Fälle von lymphoidzelliger Angina zur Beobachtung gekommen.

Fall 1: Udo A., 21 Jahre, stud. med. Als Kind Diphtherie. 1929 Mundfäule, jedoch leicht und ohne Fieber; seit dieser Zeit jedes Jahr, meistens im Sommer, einmal Mundfäule, und zwar von Jahr zu Jahr schlimmer. Diesmal merkte er am 11. Februar, daß die Mundschleim-

haut rissig wurde. Am Freitag trat Fieber 38°—39° dazu. Am Samstag traten Schluckbeschwerden und Halsschmerzen auf, die die ganze Speiseröhre hinunterreichten und er legte sich zu Bett. Da die Beschwerden zusehends schlimmer wurden, überwies ihn der Arzt am 17. II. 1937 in die Klinik.

Befund: Junger Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Mund: Zunge feucht, stark belegt. Schleimhaut im Bereich der Lippen, des ganzen Mundes und Rachens stark entzündet, blutig borkig, geschwürig belegt, starke Zahnfleischblutungen. Gebiß intakt. Hals: Rechte und linke Kieferwinkeldrüse vergrößert und druckschmerzhaft. Abdomen: Leber nicht palpabel. Milz: 2 Querfinger unter dem linken Rippenbogen deutlich vergrößert fühlbar.

Blutbild: Leukocyten 4600. Segmentkernige 70 %, Stabkernige 2 %, Lymphocyten 15 %, Monocyten 11 %, Basophile 1 %. Temperatur 39,5°. Puls 100. Blutdruck: 100/60 mm Hg R. R. Am 3. Krankheitstage: Leukocyten 7400, Segmentkernige 66 %, Stabkernige 4 %, Lymphocyten 13 %, Monocyten 15 %, Basophile 1 %. Am 4. Krankheitstage: Senkungsgeschwindigkeit 13 mm. Urin: Albumen Trübung, Sediment: Leukocyten (+). Der Kranke fühlt sich elend; starke Schluckbeschwerden. Kann nur nach vorheriger Pantocainauspinselung essen. Blutbild am 6. Krankheitstag: Leukocyten 4800; Thrombocyten 230000. Gerinnungszeit 3 Minuten. Blutungszeit 1 Minute. Segmentkernige 56 %, Stabkernige 2 %, Lymphocyten 31 %, Monocyten 8 %, Basophile 1 %, Jugendformen 2 %. Am 10. Krankheitstag: Temperatur 37,2°. Puls 78. Die schmierigen Geschwürsbildungen heilen ab, die Zahnfleischblutungen lassen nach. Am 14. Krankheitstag: Mund- und Lippenschleimhaut hat sich gut gereinigt und ist Pat. jetzt subjektiv beschwerdefrei und wird am 17. Krankheitstag geheilt entlassen.

Fall 2: Toni R., 23 Jahre, cand. med. Mit Ausnahme einiger Anginen nie besonders krank gewesen. Im Oktober 1935 schwere Grippe. Vor 10 Tagen, am 3. 1. 1936, mit Kreuz-, Nieren-, Kopfschmerzen und 39,6° Temperatur ins Bett. Ständig morgens 38°, abends 39°. Keine Schluckbeschwerden trotz starker Rötung der Tonsillen und beiderseitiger Peritonsillitis. Keine Atembeschwerden. Keine stechenden Schmerzen. Keine Durchfälle. Häufig Erbrechen besonders nach den Mahlzeiten. Appetit sehr gering. Seit 3 Tagen gehen die Allgemeinerscheinungen etwas zurück. Morgens 37,2° und 37°, abends immer 38,6° und höher. Da nach 10tägiger Krankheitsdauer für die abendlichen Temperaturen keine Erklärung gefunden werden kann,

Einweisung in die Klinik am 13. I. 36 wegen Verdachts auf septische Erkrankung, ausgehend von den Tonsillen.

Befund: 1,69 m großer, 57,8 kg schwerer Pat. Macht keinen schwerkranken Eindruck. Mundhöhle: Rachenschleimhaut und Tonsillen, sowie Gaumenbögen stark gerötet. Rachenschleimhaut verdickt. Abdomen: Weich, eindrückbar. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Milz noch eben unter dem Rippenbogen tastbar. Am 2. Krankheitstag: Tagsüber Wohlbefinden. Abendliche Temperatur 39,9° rectal. Im Rachenabstrich Plaut-Vincent und Di. negativ. Hämolytische Streptokokken nicht nachgewiesen. Blutbild: Leukocyten 7400. Segmentkernige 57%, Lymphocyten 34 %, Monocyten 8 %, Stabkernige 1 %. Im Schüttelblut werden pathologische Keime nicht nachgewiesen. Am 4. Krankheitstag: Leukocyten 13800. Segmentkernige 47 %, Lymphocyten 47 %, Monocyten 5 %, Stabkernige 1 %. Am 6. Krankheitstag: Temperaturen an diesem und den vorhergehenden Tagen abends immer bis 39,9° rectal. Tonsillen und Rachen noch gerötet. Im Blut: 9000 Leukocyten. Segmentkernige 48 %, Lymphocyten 50 %, Stabkernige 1 %. Röntgenuntersuchung des Thorax o. B. Am 8. Krankheitstag: Temperatur abends 38,4° rectal. Im Blut: Leukocyten 7500. Segmentkernige 40 %, Lymphocyten 55 %, Monocyten 4 %, Stabkernige 1 %. Am 10. Krankheitstag: Abendliche Temperatur 37,9° rectal. Rachenwand und Tonsillen noch mittelstark gerötet. Im Blut: Leukocyten 6600; Lymphocyten 58 %, Segmentkernige 36 %, Monocyten 4 %, Eosinophile 1 %, Stabkernige 1 %. Milz noch immer palpabel. Subjektive Wohlbefinden. Am 17. Krankheitstag: Fieberfrei. Im Blut: Leukocyten 6600. Lymphocytenanstieg auf **64** %.

Allgemeinzustand gut. Fast 5 Pfund zugenommen. Am Entlassungstag: Lymphocyten wieder auf 39 % heruntergegangen. Leber und Milz nicht mehr palpabel. Allgemeinzustand gut.

Fall 3: Hans R., 27 Jahre, verwitweter Beamter. Mehrfach in den letzten Jahren Anginen. Seit etwa 5 Wochen verspürt Pat. an der rechten Halsseite, am Sternocleidomastoideus ein gewisses Spannungsgefühl. Er hielt es für eine Verrenkung. Er konnte sich nicht auf diese Seite legen. Sonst relatives Wohlbefinden. Nach 8 Tagen waren die Beschwerden verschwunden. Am 23. XII. 1936 kam Pat. mit Kopfschmerzen und allgemeiner Müdigkeit nach Hause. Er führte die Erscheinungen auf Überarbeitung zurück. Am 24. XII. fühlte er sich wieder einigermaßen wohl. Am 25. XII. verspürte er in der Halsaußenseite rechts Schmerzen. Es trat eine Schwellung auf. Trotz wiederholter Mah-

nung ging Pat. nicht zu Bett. Vom 25. auf 26. XII. trat abends Fieber auf. Am 26. XII. vormittags hatte er Schweißausbrüche, war aber nicht im Bett zu halten. Am Nachmittag Frieren. Am Abend Schüttelfrost mit Zähneklappern. Am 27. XII. Fieber von 39,4°. Drüsenschwellungen der ganzen rechten Halsseite. Hinter dem rechten Gaumenbogen am lymphatischen Seitenstrang geringe Vorbuchtung ohne Fluktuation, jedoch stark druckempfindlich. Schmerzhaftigkeit der Drüsen und der ganzen Region. Kein Schüttelfrost. Am Abend bekam er Pyramidon. War etwas benommen und sehr unruhig, wollte ständig aus dem Bett. Schwitzte sehr stark. Vor der Pyramidongabe 40,2° Temperatur. Gabe von Prontosil per os. Am 28. XII. relatives Wohlbefinden. Bei Nahrungsaufnahme Erbrechen. Am 29. XII. Auftreten von Lymphdrüsenschwellungen an der rechten Leistenbeuge und Achselhöhle, sodann abends auch in der linken Leistenbeuge. Auftreten eines Exanthems an Händen und Fußsohlen. Am Morgen Erbrechen nach dem Frühstück. In der Nacht vom 29. XII. auf 30. XII. Exanthem auch an den Knien. Am 30. XII. morgens etwas benommen und Einweisung in die Klinik.

Befund: Junger, kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Kein Ikterus. An beiden Händen bis zur Mitte des Unterarms hinaufreichend urtikarielles Exanthem. An beiden Fußsohlen konfluierende, aus einzelnen, reich begrenzten Herden bestehende Rötung. Der Pat. macht einen müden und schwerkranken Eindruch, ist aber bei klarem Bewußtsein. Am rechten Nasenflügel und an der Oberlippe Herpes labialis. Mundhöhle: Zunge feucht, wenig belegt. Tonsillen beiderseits etwas vergrößert, Rachen wenig gerötet. Hals: Beiderseits rechts wie links im ganzen Verlauf des Sternocleidomastoideus Ketten von mandelkerngroßen, nicht verbackenen, mäßig harten Lymphdrüsen fühlbar. Lungen und Herz o. B. Abdomen: Leber eben unter dem Rippenbogen tastbar. Milz nicht palpabel. Lymphdrüsen: Außer den geschwollenen Halsdrüsen sind auch die Axillar-, die Inguinal-, die Cubital- und die Supraclaviculardrüsen geschwollen. Keine Schwellung der Parotis. Blutbild: Leukocyten 5600; Segmentkernige 38 %, Lymphocyten 45 %, Monocyten 5 %, Stabkernige 7 %, Jugendformen 3 %, Eosinophile 2 %. Am 2. Krankheitstag: Im Blut: Leukocyten 9400, Lymphocyten 47 %, Segmentkernige 20 %, Stabkernige 5 %, Eosinophile 1 %. Pat. fühlt sich wohl. Am 6. Krankheitstag: Die an Handrücken und Fußsohlen befindlichen Hämorrhagien sind blaß geworden. Die Haut schält sich in großen Lappen an den betreffenden

Stellen. (Ganze Fußsohlen in einem Stück.) Die Drüsenschwellungen sind stark zurückgegangen. Die Cubitaldrüsen sind nicht mehr fühlbar. Im Blut: 10200 Leukocyten; Segmentkernige 41 %, Lymphocyten 50 %, Monocyten 1 %, Eosinophile 7 %, Jugendformen 1 %. Am 10. Krankheitstag: Die Drüsenschwellungen sind in vollem Rückgang begriffen. Im Blut: Leukocyten 12000; Segmentkernige 45 %, Lymphocyten 47 %, Eosinophile 8 %. Das Körpergewicht hat um 1,9 kg zugenommen, so daß der Stationsarzt keine Bedenken trägt, den Kranken zur weiteren Rekonvaleszenz nach Hause zu entlassen.

Bei den drei von mir aufgeführten Krankheitsfällen von lymphoidzelliger Angina war die Diagnose zu Beginn der Erkrankung nicht leicht. Nur die Blutuntersuchung war entscheidend, bei der eine Vermehrung der Lymphocyten und das Auftreten zahlreicher lymphocytenähnlicher Zellen (Monocyten) gefunden wurde. Differentialdiagnostisch kamen in Frage: Diphtherie, Plaut-Vincent-Angina, Sepsis, Stomatitis ulcerosa und Pfeiffer'sches Drüsenfieber. Der Krankheitsverlauf war in allen drei Fällen absolut günstig, nur bei Fall 3 trat als Komplikation ein urtikarielles Exanthem an Händen, Fußsohlen und Kniegelenken auf. Es wird weiterhin deutlich, daß es sich bei der von W. Schultz aufgestellten Monocytenangina um ein Krankheitsbild sui generis handelt. Womit nichts darüber ausgesagt werden soll, ob es sich lediglich um eine charakteristische Reaktion auf die verschiedensten Einwirkungen hin oder um ein ätiologisch einheitliches Leiden handelt.

In der Literatur sind Selbständigkeit und Einheitlichkeit der Monocytenangina noch sehr umstritten.

Schmerel bezweifelt auf Grund von bakteriologischen Befunden die ätiologische Selbständigkeit der Angina mit mononukleärer Reaktion. Er nimmt vielmehr an, daß zum mindesten der weitaus größere Teil ätiologisch mit der Angina Plaut-Vincent identisch ist. Friedemann schuldigt ähnlich wie Schmerel, aber nur für einen Teil der Fälle, die Flora der Angina Plaut-Vincent als ätiologischen Faktor an. Friedemann und Beer neigen zu der Ansicht, was die Abgrenzung der Monocytenangina von der Plaut-Vincent-Angina betrifft, daß zwischen beiden Krankheiten nur graduelle Unterschiede bestehen, wobei sie die Monocytenangina als eine generalisierte Fusospirillose oder doch als eine Allgemeinreaktion des lymphatischen und retikulcendothelialen Systems auf die Infektion mit diesen Krankheitserregern betrachten, ein Standpunkt, den auch Zikowsky nach Beobachtung von 13 Fällen schwerer pseudomembranöser Form der Angina Plaut-Vincent

teilt. Daß die Fälle von klinisch typischer Monocytenangina wirklich durch diese Symbiose erzeugt worden sind, hat nach Anton die Salvarsantherapie gezeigt, welche diese Fälle prompt zur Heilung brachte, während sie bei denen mit fehlendem Plaut-Vincent-Befund wirkungslos blieb. Das Bact. fusiformis ist in der Mundhöhle des Gesunden nicht so selten. Am meisten befriedigt die Erklärung, daß wirklich das eine Mal das ursächliche Prinzip des Diphtheroids in der Fusospirillose selbst zu suchen war und das andere Mal die Fusospirillose verdrängte. Es sei daran erinnert, sagt Anton weiter, daß auch Plaut die Wirkung des Salvarsans für die Diagnose verwertete, auch wo der Nachweis mißlang. Otto fand bei 5 von 6 Fällen einer Monocyten-Angina Spirillen und fusiforme Stäbchen im Abstrich, während er bei einer Anzahl einfacher Plaut-Vincent-Anginen weder ein lymphoides Blutbild noch eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung nachweisen konnte. Aber auch sonst besteht zwischen Monocytenangina und Plaut-Vincent-Angina noch große Ähnlichkeit: Gutartigkeit, flächenhafter Mandelbelag, ähnlicher Fieberverlauf und wenig beschleunigte Blutsenkung.

Andere Autoren legen dem häufig erhobenen positiven Angina-Plaut-Vincent-Befund keine weitere Bedeutung bei. Es ist bekannt, daß auch bei Diphtherie gelegentlich so viele Spirochäten und fusiforme Bazillen gefunden werden können, daß ohne kulturelle Untersuchung die Diagnose Plaut-Vincent gestellt worden wäre (Jochmann).

1929 züchtete Hyfeldt-Kopenhagen aus dem Blut eines an Monocytenangina Erkrankten ein Stäbchen, das er Bacterium monocytogenes hominis nannte und für einen nahen Verwandten des Bact. monocytogenes des Kaninchens ansah. Anton hatte Gelegenheit, sich mit dem Bact. monocytogenes eingehend experimentell zu beschäftigen, wobei sich kein Grund fand, die sehr nahe Verwandtschaft der beiden Bakterienstämme anzuzweifeln. Theoretisch ist auch Nägeli geneigt, für bestimmte Fälle von Monocytenangina einen ähnlich wirkenden Erreger anzunehmen, wie das Bact. monocytogenes. Wenn trotzdem in der Literatur die angestellten Blutkulturen durchweg als ergebnislos bezeichnet werden, so ist das vielleicht auf besondere Eigentümlichkeiten des Bacteriums zurückzuführen, die die Züchtung erschweren.

Dieses Bact. monocytogenes findet man aber auch bei den als „infektöse Mononukleose“ und als „lymphämoides Drüsenfieber“ bezeichneten Krankheiten, wie überhaupt diese Krankheitsbilder differentialdiagnostisch gegen-

über der Monocytenangina in Betracht gezogen werden müssen. Schon 1889 hatte der Wiesbadener Arzt E. Pfeiffer einen Symptomenkomplex beschrieben, den er Drüsenfieber nannte und für eine spezifische Infektionskrankheit erklärte: Er fand den Rachen wenig gerötet, ohne jeden Belag, am Hals größere Schmerzhaftigkeit, Schluckbeschwerden, Lymphdrüsen am ganzen Umfange des Halses, besonders am hinteren Rande des Kopfnickers und im Nacken, vergrößert. Leber und Milz waren geschwollen. Im Blut findet man neben einer mehr oder weniger beträchtlichen Leukocytose eine Vermehrung der neutrophilen Elemente bis zu 90 %. Bei anderen Fällen sieht man starke Vermehrung der Lymphocyten, teilweise unter gleichzeitiger Zunahme der großen mononukleären Zellen.

Die infektiöse Mononukleose dagegen wird charakterisiert durch relative und absolute Lymphocytose. Überwiegend reife Formen von Lymphocyten. Ein Teil stellt unreife Zellformen dar, die zwischen Lymphocyten und Monocyten zu stehen scheinen. Bei der May-Grünwald-Giemsa-Färbung zeigen sie ein stark basophiles Cytoplasma, das gegen den Kern zu blasser wird und bläulich-weiß und fein granuliert erscheint. Der Zellkern zeigt eine schwache Färbung, ist in einige große grobe Felder geteilt und ähnelt dem der Monocyten. Die Abstammung und Natur dieser Zellen ist umstritten (Wenkebach).

Schilling sagt in seiner Arbeit über Monocytose vom klinisch-hämatologischen Standpunkt: „Wir Kliniker können uns nicht einmengen in die wissenschaftliche Polemik der Histologen, die genötigt sind, im Gewebe jede Zellnuance besonders herauszuheben und nomenklatorisch festzulegen. Für uns bleibt das praktisch wichtige Ergebnis, daß diese im Blute in pathologischen Fällen sicher kaum abzutrennenden monocytären Zellen, mögen sie mehr endothelialen oder mehr clasmatocytären Charakter tragen, eine einzige große Verwandschaft mit gleicher Funktion im Krankheitsverlauf darstellen; daß sie in der Krisis des Infektes eine aufräumende immunisierende Phase begleiten und selbst die Spuren der Aufräumungsarbeit oft gespeichert tragen". Seit der Monographie von Glanzmann über das lymphämoide Drüsenfieber, haben sich wie schon Stepp und Wendt, insbesondere aber Lehndorff und Schwarz sehr für die Identität von Drüsenfieber und monolymphocytärer Angina eingesetzt. Dieser Ansicht haben sich auch Becker, Morawitz, Eismeyer und Putschar angeschlossen. Ihre Beweisführung ist aber nicht überzeugend genug. „Sie meinen nämlich, wie Höring schreibt, „daß die Annahme, bei den hämatologischen Veränderun-

gen handle es sich um eine individuell bedingte Reaktionsform des erkrankten Organismus, unbedingt abzulehnen sei, daß es sich im Gegensatz dazu um ein durch das anzunehmende spezifische Virus verursachtes Symptom handle".

Höring ist der Ansicht, „daß hier wohl verschiedene Gruppen verwandter Krankheiten vorliegen", daß man sich aber aus praktischen (Isolierung!) und theoretischen Gründen bemühen müsse, sie auseinander zu halten". Mit Recht sagt Schultz, „daß es mehr Aufgabe der Zukunft sein wird, zu differenzieren, als zu konfundieren". Auch liegt kein Widerspruch darin, die monolymphocytäre Infektion als Krankheit sui generis anzusehen und gleichzeitig die hämatologischen Veränderungen als „Reaktion" zu bezeichnen. Überhaupt ist die Monocytenangina mit ihrer guten klinischen Charakterisierung in typischen Fällen einerseits und den Schwierigkeiten ihrer Abgrenzung in leichteren oder abortiven Fällen gegen das Drüsenfieber und die infektiöse Mononukleose andererseits, ein gutes Beispiel für die Schwierigkeiten, in die der Versuch einer rein ätiologischen Diagnose der Infektionskrankheiten so häufig führt (Höring). Auch Nebe führt 13 Fälle von Monocytenangina an, bei denen nicht die Drüsenschwellung, sondern die Angina im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens stand und lehnt deshalb auch die Identifizierung mit dem Pfeiffer'schen Drüsenfieber als unbewiesen ab. Friedemann und Beer äußern: „Das Pfeiffer'sche Drüsenfieber ist eine epidemische, die Monocytenangina, in Deutschland wenigstens, eine sporadische Krankheit. Das Pfeiffer'sche Drüsenfieber kommt ferner vorzugsweise bei Kleinkindern vor, während die Monocytenangina mehr bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet wird".

Rohr hält die Identifizierung der Monocytenangina mit der infektiösen Mononukleose für abwegig, weil tatsächlich 2 klinisch und pathologisch verschiedene Krankheitsbilder vorliegen.

Die im Jahre 1924 von Hanganatziu und unabhängig von ihm auch von Deicher beschriebene heterophile Antikörperreaktion, scheint berufen in der Frage der Differentialdiagnose zwischen Plaut-Vincent-Angina, lymphamoiden Drüsenfieber, infektiöser Mononukleose und Monocytenangina eine wichtige und entscheidende Rolle zu spielen. Hanganatziu gab an, daß das Blutserum von Menschen, die zu therapeutischen Zwecken Serum erhalten hatten, artfremde rote Blutkörperchen auffallend stark agglutinierte. Die Reaktion tritt am 7.—8. Tage nach der Seruminjektion auf, erreicht am 12.—13. Tage ihren Höhe-

punkt, ist aber noch nach Monaten nachweisbar. Sie ist unabhängig von der Art des injizierten Serums und dem Auftreten einer Serumkrankheit. Friedemann und Beer konnten an Hand eines umfangreichen Materials von Monocytenanginen feststellen, daß in allen untersuchten Fällen die Hanganatziu-Deicher'sche Reaktion (H.D.R.) positiv war. Wie Wolf angibt, hat die H.D.R. aber auch ihre Fehler und ist keineswegs in allen Fällen untrüglich. Man muß daher folgendes beachten:

1.) „Als positiv sind erst Agglutinationstiter von über 1:64 zu verwerten.

2.) Als Fehlerquellen sind zu vermeiden: Berührung des Blutserums mit Säuren, Alkalien, Alkohol, mit Kork- und Gummipfropfen. Ohne Kälteeinwirkung erhält man immer einen negativen Ausfall der H.D.-Probe.

3.) Wahrscheinlich sind es nicht die lymphotropen Erreger, die den positiven Ausfall der H.D.-Probe bewirken. Nach den Untersuchungen von Wolf können auch atypische lymphatische Zellen und deren Zerfallsstoffe bei anderen Krankheiten mit starker lymphatischer Reaktion als Antigen wirken und somit eine positive H.D.-Probe hervorrufen.

4.) Konnte Wolf bei einigen, aber nicht bei allen Erkrankungen an lymphatischer Leukaemie, an Scharlach und an Typhus abdominalis einen positiven Ausfall der H.D.-Probe feststellen."

Friedemann und Beer fassen das Auftreten der H.D.R. als Ausdruck eines Reizzustandes im Reticuloendothelialen-System auf weil sie bei einer starken Beteiligung des lymphatischen und reticulcendothelialen Systems positiv ausfällt, nicht dagegen bei der typischen Plaut-Vincent-Angina, die Friedemann und Beer als eine im wesentlichen lokale Rachenerkrankung betrachten. Tatsächlich war die H.D.R. bei 9 Fällen von typischer Plaut-Vincent-Angina negativ.

Nicht nur bei der Monocytenangina, sondern auch bei der infektiösen Mononukleose und dem Pfeiffer'schen Drüsenfieber ist die heterophile Antikörperreaktion positiv, ein Beweis dafür, daß es sich um selbständige, voneinander scharf zu trennende Krankheiten handelt.

Interessant ist die Mitteilung von Stötter über lymphoidzellige Angina mit Exanthem nach Art des Erythema exsudativum multiforme. Er schreibt: „Verschiedenartige Exantheme meist kleinfleckiger Natur sind bei lymphoidzelliger Angina von mehreren Autoren bereits beschrieben worden. Auch in unserem großen Beobachtungsgut findet sich eine Reihe von Fällen mit relativ flüchtigem Exan-

them dieses Ausmaßes und von dem Charakter des Erythema exsudativum multiforme, das aber durch das starke Befallensein des Stammes, durch das Auftreten von Blutungen und nachheriger Schuppung, vielleicht eine Sonderstellung einnimmt, ist bisher noch nicht beobachtet worden. Durch den klinischen Verlauf, die generalisierte Beteiligung der lymphatischen Organe, durch den Blutbefund: Erythrozyten 4,9 Mill., Haemoglobin 90 %, Thrombocyten 135000, durch das weiße Blutbild: Eosinophile 8%, Lymphocyten 54 %, und durch die H.D.-Probe ist die Zugehörigkeit des Exanthems zum Formenkreis der lymphoidzelligen Angina als erwiesen anzusehen". Stötter sagt dann weiter: „Man muß sich daher die Frage vorlegen: Bestehen häufiger Beziehungen zwischen gewissen Fällen von Erythema exsudativum multiforme und der lymphoidzelligen Angina? Tachan und andere Autoren erwähnen, das gelegentlich vor Beginn des Erythema exsudativum multiforme eine Angina lacunaris festzustellen sei. Es liegt daher nahe, der Frage nachzugehen, ob durch Blutbild und H.D.-Reaktion noch mehr Fälle streng gegen das idiopathische Erythema exsudativum multiforme abgegrenzt und kausal erklärt werden können. Gerade die geschilderte Beobachtung, führt Stötter fort, stützt die Anschauung, daß ein lymphotropes Virus einen hämatogenen Allgemeininfekt ausgelöst hat, der als rachenferner Infekt begann, zu Milz- und Lymphdrüsenschwellung führte, im Verlauf passager die Tonsillen befiel und dann in dem Exanthem seinen besonders eigenartigen Ausdruck fand".

Zusammenfassung.

Es werden drei Fälle von lymphoidzelliger Angina beschrieben und die hauptsächlich in den Jahren 1931—38 erschienene Literatur angeführt. Es werden dabei besonders die Schwierigkeiten hervorgehoben, die in einer genauen differentialdiagnostischen Abgrenzung der lymphoidzelligen Angina von der infektiösen Mononukleose, dem Pfeiffer'schen Drüsenfieber und der Plaut-Vincent-Angina bestehen. Es wird ferner auf die Bedeutung der Hauganatzin-Deicher'schen Reaktion hingewiesen, die berufen scheint in der Frage der Differentialdiagnose klärend zu wirken. Zum Schluß werden die Beziehungen von Exanthemen, besonders vom Charakter des Erythema exsudativum multiforme, mit der lymphoidzelligen Angina dargetan.

II. AGRANULOCYTOSE:

Seit Werner Schultz im Jahre 1922 in einem Vortrag im Berliner Verein für innere Medizin über Angina mit gangräneszierenden Prozessen und mit Defekt des Granulocytensystems die Aufmerksamkeit auf die von ihm Agranulocytose genannte Krankheit gelenkt hatte, ist in der gesamten Literatur eine kaum mehr registrierbare Zahl von Arbeiten erschienen, die kasuistische Beiträge bringen zur Aethiologie, Pathogenese, Klinik und Therapie der Agranulocytose. Die Bezeichnung Agranulocytose ist vielfach angegriffen worden. Strasser schlägt Myeloparese vor, und zwar je nach der Lage des Falles erythropenische, leukopenische oder thrombopenische, resp. Panmyeloparese. Die reine Agranulocytose scheint ihm der leukopenischen Myeloparese zu entsprechen. Rohr meint, die Benennung Agranulocytose sei einmal deshalb nicht bezeichnend genug, weil es sich im wesentlichen bei diesem Krankheitsbild nicht um eine Zellvermehrung (= Zytose), sondern um eine Zellverminderung (= Zytopenie) handelt. Maligne oder idiopathische Neutropenie hält Rohr daher für am treffendsten.

Fuld wieder spricht von „Mucositis necroticans agranulocytotica. Mögen indessen die betreffenden Autoren auch noch so sehr im Recht sein, der einmal eingebürgerte Name Agranulocytose wird sich jetzt kaum noch ausmerzen lassen. Man muß zwei Formen der Agranulocytose streng unterscheiden:

I. Die reine Agranulocytose: Sogen. Typus Schultz. Diese reine Form kann akut und chronisch verlaufen ja sie kann sich rezidivierend sogar über Jahre hinziehen! Die akute Form ist fieberhaft. Die Schwere des Allgemeinzustandes ruft den Eindruck einer Sepsis hervor. Herpes und Ikterus ist häufig, kann aber auch fehlen. Das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese im Sinne eines Werlhof schließt nach Schultz die Diagnose der reinen Agranulocytose aus.

II. Die symptomatische Agranulocytose, die bei den allerverschiedensten Krankheitsvorgängen zur Beobachtung kommt, z. B. können im Laufe der Syphilisbehandlung mit Quecksilber, Salvarsan, Wismut, Gold und Malaria klinische und hämatologische Komplikationen auftreten, die an die Agranulocystose denken lassen. Diese Stoffe wirken toxisch auf Granulocytopoese. Es kommt zum Granulocytenschwund, der im Gegensatz zur echten Agranulocytose, mit Anaemie, hämorrhagischer Diathese oder auch thrombopenischen Symptomen kombiniert sein kann. Bei den

Formen gemeinsam ist die starke Veränderung des weißen Blutbildes. Es besteht fast völliger Mangel der Granulocyten, d. h. also der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Elemente. Dazu gesellt sich meist eine Verminderung der weißen Zellen, die bis auf wenige Hundert gehen kann (Heister).

Die Agranulocytose umfaßt in erster Linie ein klinisches Krankheitsbild. Am häufigsten findet man eine einleitende Angina catarrhalis oder follicularis, die in kürzester Zeit in eine Angina necroticans übergeht. Es treten ferner Entzündungen besonders leicht an den Übergangsstellen auf: Analgegend, Vaginaleingang und Präputialgegend (Schultz). Fuld berichtet von Agranulocytosen, bei denen in 10 Fällen der Larynx, in 2 Fällen die Trachea, 5 mal der Oesophagus, 4 mal der Magen und in 9 Fällen der Darmtractus betroffen waren.

In einer von Küpper aus dem deutschen, englischen, französischen und amerikanischen Schrifttum zusammengestellten Statistik betraf die Erkrankung 73 mal, d. i. in 22,3 %, Männer, und 254 mal, d. i. 77,7 % Frauen. Die Agranulocytose tritt also bei Frauen rund 3 mal so häufig auf wie bei Männern. Es wäre, wie Fuld meint, durchaus denkbar, daß eine Beziehung zwischen Agranulocytose und innerer Sekretion der Geschlechtsdrüsen bestünde. Küpper mißt den Störungen im Gebiete der weiblichen Sexualsphäre nur geringe Bedeutung bei. Ihm ist der genus femininum nur einer der in der Mehrzahl vorhandenen Koeffizienten bei der Entstehung der Agranulocytose, dem nur eine mitwirkende Rolle zukommt. — Zur Aufstellung einer Altersstatistik benutzte Küpper 227 Fälle, davon waren 177 Frauen und 50 Männer. Er fand, daß die größte Häufigkeit etwa zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr liegt. Die Sterblichkeit der Agranulocytose ist außerordentlich hoch. Der Tod erfolgt meist an hämorrhagischer Bronchopneumonie. Von den 227 Kranken der Küpper'schen Statistik sind 176, d. i. 77,5 %, als verstorben und 51, d. i. 22,5 %, als geheilt angegeben. In einer über 300 Fälle umfassenden Zusammenstellung geben Taussig und Schnoebelen 25 % Spontanheilungen an. Eine im Jahre 1932 von Jaeckson, Parker und Taylor veröffentlichte Aufstellung über 54 mit Pentosenucleotid behandelte Kranke berichtet von 70 % Heilungen.

Ich bringe nun die in der Klinik beobachteten Fälle:

Fall 1: Betty H., 46 Jahre, Buchhalterin; erkrankte am 21. XI. 37 mittags mit Schluckbeschwerden und Schmerzen im Nabel, Engigkeit im Schlunde. Es trat gleich Fieber auf. Am 22. XI. verschlimmerte sich der Zustand. 39° Fie-

ber. Die Schluckbeschwerden verstärkten sich. Es traten Kopfschmerzen auf und ein allgemeines schweres Krankheitsgefühl. Das Sprechen macht große Schwierigkeiten. Mittags Einlieferung in die Ohrenklinik. Von dort am 23. XI. wieder Verlegung hierher wegen Verdachts auf Agranulocytose.

Befund: Adipöse Frau. Reichlicher Ernährungszustand. Gute Muskulatur. Wegen Sprechbeschwerden ist eine Unterhaltung kaum möglich. Hals: Schmerzhafte Drüsenschwellung. Mund- und Rachenhöhle: Kiefersperre. Rachenring und Gaumenbögen krebsrot, stark entzündet. Am Gaumenbogen, an der Uvula und auf der rechten Tonsille schmieriger weißer Belag. Starker Foetor. Zunge belegt. Herz: Töne: Leises, systolisches Geräusch an der Spitze. R. R. 125/75 mm Hg. Abdomen: Weich. Milz und Leber nicht palpabel. Keine pathologischen Resistenzen. Blutbild: Haemoglobin 78 %, Erythrozyten 4,58 Mill., Färbeindex 0,85, Leukocyten 800. Eine Stunde später Leukocyten 600. Thrombocyten: 110 920. Gerinnungszeit: 3 Minuten. Blutungszeit: 1 Minute. Lymphocyten 100 %. Keine pathologischen Formen. Keine Neutrophilen, Jugendformen, Stabkernige, Segmentkernige, Eosinophile und Basophile. Tuberkulose-Komplementbindungsreaktion negativ. Meinicke Trübungsreaktion negativ. Senkungsgeschwindigkeit 121 mm. Am 2. Krankheitstag: Morgens gegen 8 Uhr bildet sich ein starkes Glottis- und Pharynxödem heraus. Der Rachen verquillt vollkommen. Die Atmung wird zunehmend schlechter. Trachealrasseln! Gegen 9 Uhr völliger Verschluß. Eine von der Ohrenklinik ausgeführte Intubation bringt keinen Erfolg. Es erfolgt Exitus. Sektionsbericht liegt nicht vor.

Fall 2: Margarete Schw., 66 Jahre, Oberweichenwärters-Witwe. Vor 28 Jahren hatte Pat. schwere Lungenentzündung. Um das 20. Lebensjahr war sie wegen Mandelabsceß im Krankenhaus. Am 4. II. 37 hatte Pat. 39,8° Temp., starke Schluckbeschwerden und Kopfschmerzen. Der Arzt verordnete wegen der Mandelentzündung Gurgeln. Am 11. II. überwies sie der Arzt, da er Verdacht auf Di. hegte an die Medizinische Infektionsabteilung.

Befund: 66jährige Pat. in mäßigem Ernährungszustand und schlechtem Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sind schlecht durchblutet. Lippen cyanotisch, keine Oedeme. Kopf: Klopfempfindlichkeit über der Stirne. Mundhöhle: Zunge trocken, belegt, Rachenring gerötet. Über dem weichen Gaumen, auch auf den harten Gaumen übergreifend, kleine, stippchenartige, weißgelbe Beläge. Tonsillen: Die rechte Tonsille ist vergrößert, zer-

klüftet und ist mit einem zusammenhängenden grauschwarzen nekrotischen Belag bedeckt. Die linke Tonsille ebenfalls vergrößert, zerklüftet und zeigt einen gelblich-weißen Belag. Rachenhinterwand ohne Beläge. Gebiß: Alle Zähne fehlen bis auf den Schneidezahn am Unterkiefer, der nur locker in den Alveolen sitzt. Hals: Kleine Unterkieferwinkeldrüsen. Lungengrenzen: Tiefstehend, wenig verschieblich. Herz: Aktion beschleunigt, unregelmäßig. Extrasystolen. Puls: Stark gespannt. Abdomen: Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Milz nicht nachweisbar vergrößert. Nieren: Rechts wird eine Druckschmerzhaftigkeit angegeben. Wirbelsäule: Kyphose der Brustwirbelsäule. Zentralnervensystem: Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Kein Babinski. Blutbild: Hämoglobin 100 %, Erythrozyten 5,2 Mill., Färbeindex 0,9, Leukocyten 6000. Segmentkernige 14 %, Lymphocyten 76 %, Jugendformen 2 %, Stabkernige 4 %. Am 2. Krankheitstag: Beläge haben sich weiter ausgedehnt und greifen auf die Uvula über. Weitere Ausdehnung der Beläge auch am harten Gaumen. Die Herztöne sind zunehmend schlechter geworden. Der Kranken ist das Schlucken nicht möglich. Schon beinahe 8 Tage hat sie fast keine Nahrung aufgenommen. Laryngoskopie ist bei der Pat. nicht möglich gewesen. Die bakteriologische Unsuchung des Rachenabstriches ergab Di. und Plaut-Vincent ∅. R. R. 200/90 mm Hg. Im Urin: Albumen +, Sediment: Erythrozyten +, Lipoidzylinder. Es bestand Lipurie. Therapeutisch wurden Pinselungen des Halses mit Trypaflavin und Neosalvarsan 4 mal am Tage abwechselnd vorgenommen. Am Abend wurden noch 15 ccm Prontosil i. m. injiziert. Intravenös wurden 0,25 mg Strophantin mit 20 ccm Traubenzucker injiziert.

Am 3. Krankheitstag: Exitus lotalis an Herzschwäche.

Aus dem Sektionsbericht sei in extenso folgendes wiedergegeben: Mittelgroße Frau in mittelkräftigem Ernährungszustand. Hautfarbe blaß. Kein Ikterus. Brusthöhlen ohne Erguß. Der Herzbeutel enthält normale Menge klarer, gelblicher Flüssigkeit. Epicard und Pericard glatt und spiegelnd. Das Herz selbst ist von normaler Größe. Die Herzhöhlen sind von normaler Weite. Das Endocard ist überall zart. Der Klappenapparat ist intakt, nur auf der Mitralklappe sind 2 kleine, hirsekorngroße Wärzchen sichtbar, die aber wohl keine Wirkung auf die Funktion der Klappe ausgeübt haben. Die Lungen sind durchwegs lufthaltig. Die Oberfläche des linken Unterlappens zeigt fibrinöse Auflagerungen. Die übrigen Lungenlappen haben glatte Pleuraüberkleidung. Die Schleimhaut

der Trachea und der Bronchien ist glatt und zart ebenso die des Oesophagus. Die Gegend des Zungengrundes bis zum Anfang der Speiseröhre, vor allem der lymphatische Rachenring und die beiden Sinus piriformes zeigen eine dunkelrote, schwer entzündliche Veränderung des Gewebes mit dicken gelblichen, bröckeligen, fibrinösen Belägen. Die Tonsillen sind fast vollständig zerfallen, mißfarben. Teilweise ist das Gewebe in diesem Bereich nekrotisch. Die Schilddrüse ist beiderseits ungefähr halbfaustgroß, derb, auf dem Schnitt knotig, von hauptsächlich brauner Farbe. Die Milz ist von normaler Größe, etwas weich, die Kapsel glatt. Pulpa wenig absteifbar. Trabekelzeichnung mäßig deutlich sichtbar. Die Schleimhaut des Magens und Duodenums, sowie des übrigen Darmkanals ist glatt und unversehrt. Im Magen mäßiger Schleimbelag. Die Gallenblase ist von normaler Größe, enthält zahlreiche, kirschkerngroße, maulbeerförmige schwarze Gallensteine, neben dunkelgelber Galle. Die Leber ist ziemlich groß, mittelfest, die Oberfläche glatt, auf dem Schnitt ist die Läppchenzeichnung ziemlich verwaschen. Das Pancreas ist von normaler Größe und Konsistenz, Läppchenzeichnung kleintraubig. Die Nebennieren sind von normaler Lage und Größe. Das Mark ist erweicht, die Rinde schmal. Die Nieren sind in reichliches Fettpolster eingebettet, die bindegewebige Kapsel läßt sich leicht abziehen. Die Schleimhaut des Nierenbeckens und der frei durchgängigen Harnleiter ist glatt und zart. Die Blase mittelgroß. Die Schleimhaut überall blaß, unversehrt. Uterus von normaler Größe, im Corpusteil ein kirschgroßes, submucöses, in der Oberwand ein etwa gut walnußgroßes, intramurales Myom. Ovarien und Tuben o. B. Schenkelvenen frei von Thromben. Die Sektion der Schädelhöhle ergibt außer einer mäßigen Atherosklerose der Basalgefäße des Gehirns keinerlei Besonderheiten. — Histologische Untersuchung: Herz: Mäßig braune Atrophie. Etwas übernormaler Zellreichtum des interstitiellen Bindegewebes. Knochenmark: Keine merkliche Vermehrung oder Verminderung des Zellgehaltes. Vorwiegen der Lymphoiden Zellen. An mehreren Stellen kleinere Blutungen im Gewebe, durch die wohl auch die makroskopisch fleckförmig rote Verfärbung mehrerer Stellen des Knochenmarks bedingt ist. Milz: Keine besondere Veränderung des normalen Zellbildes. Leber: Trübe Schwellung des Parenchyms. Vorwiegend lymphoide Zellen im Gewebe ohne pathologische Vermehrung des Gesamtzellgehaltes.

Fall 3: Julie B., 28 Jahre, Näherin.

Am 7. XI. bekam Pat. plötzlich starke ziehende

Schmerzen in der oberen Lenden- und Kreuzbeingegend. Der hinzugezogene Arzt hielt die Schmerzen für rheumatisch und verordnete Saridontabletten, wovon Pat. 3 mal täglich eine Tablette einnahme, im ganzen 10 Stück. Die Schmerzen blieben aber vollkommen unbeeinflußt. Am 11. XI. trat Fieber, sowie starke Puls- und Atembeschleunigung auf. Außerdem hatte sie in der rechten Oberbauchgegend leichte Schmerzen, die aber bald wieder abklangen.

Befund: 1,64 m große und 52 kg schwere Pat. in gutem Ernährungszustand und etwas beeinträchtigtem Kräftezustand. Kein Ikterus. Mund: Lippen trocken. Das Zahnfleisch an den rechten unteren Schneidezähnen ist nekrotisch, am Gaumen ist es stark gerötet und gewulstet, und zeigt ebenfalls kleine Defekte. Das übrige Zahnfleisch ist gerötet, aber nicht schmerzhaft. Es besteht leichter Foetor ex ore. Tonsillen klein, zerklüftet, ohne Zeichen einer Entzündung. Am Hals keine Lymphdrüsen tastbar. Lunge und Herz o. B. Abdomen: Leber nicht sicher palpabel. Im rechten Hypochondrium ist eine deutliche Resistenz und Druckschmerzhaftigkeit tastbar. Die Milz ist etwas vergrößert.

Blutbild am 1. Krankheitstag: Hämoglobin 85 %, Erythrozyten 4.34 Mill., Färbeindek 0,9, Leukocyten 2200; Segmentkernige ∅, Lymphocyten ∅, Jugendformen ∅, Stabkernige ∅.

Am 4. Krankheitstag: Hämoglobin 87 %, Erythrozyten 4.3 Mill., Färbeindex 0,9, Leukocyten 5500, Segmentkernige 10 %, Lymphocyten 60 %, Jugendformen 12 %, Stabkernige 16 %, Monocyten 2 %.

Am 6. Krankheitstag: Hämoglobin 80 %, Erythrozyten 4.74 Mill., Färbeindex 0,9, Leukocyten 9400. Segmentkernige 44 %, Lymphocyten 29 %, Jugendformen 6 %, Stabkernige 13 %, Monocyten 3 %, Plasmazellen 3 %, Übergangsformen 2 %.

Am 9. Krankheitstag: Hämoglobin 85 %, Erythrozyten 4.36 Mill., Färbeindex 1,0, Leukocyten 8400; Segmentkernige 53 %, Lymphocyten 28 %, Jugendformen 3 %, Stabkernige 13 %, Monocyten 2 %, Übergangsformen 1 %.

Am 11. Krankheitstag: Leukocyten 12600, Segmentkernige 52 %, Lymphocyten 32 %, Jugendformen 6 %, Stabkernige 9 %, Monocyten 1 %.

Am 13. Krankheitstag: Leukocyten 12800, Segmentkernige 62 %, Lymphocyten 23 %, Jugendformen 1 %, Stabkernige 8 %, Monocyten 5 %, Übergangsformen 1 %.

Pat. konnte nach 14 Tagen als geheilt entlassen werden.

Epikrise: Pat. hatte bei der Aufnahme eine Leukocytenzahl von 2200 mit vollkommenem Fehlen myeloischer

Zellen im Ausstrich bei einer Temperatur von 39°. Die Agranulocytose war, wie sich aus dem weiteren Verlauf ergab, durch eine spezifische Überempfindlichkeit der Pat. gegen Pyrazolon-Präparate, in diesem Falle Saridon, bedingt. Unter Behandlung mit Fruchtsäften, Vitamin C und Eigenblutinjektionen besserte sich der Blutbefund und gleichzeitig damit das Allgemeinbefinden innerhalb weniger Tage. Bei der Entlassung hatte Pat. eine Leukocytose von 10000, welche als reaktiv aufzufassen ist und außer einer Linksverschiebung ein normales Differentialblutbild. Die die Agranulocytose begleitende Stomatitis wurde mit Pinselungen von Yatren und Spülungen mit Myrrhentinktur behandelt. Sie heilte ebenfalls gut ab. Die anfänglich bestehende Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend, ist sicher Ausdruck einer leichten Cholecystitis gewesen, ebenso die anfänglich vorhandenen Rückenschmerzen, die wohl als Ausstrahlungsschmerzen aufzufassen sind. Röntgenologisch war an der Gallenblase ein pathologischer Befund nicht zu erheben. Pat. konnte dann am 26. XI. vollkommen beschwerdefrei entlassen werden. Der Arzt erhielt den Rat, bei der Pat. mit Verordnung von Antineuralgicis Vorsicht walten zu lassen.

Der klinische Befund dieser Krankheitsfälle zeigt in fast allen Punkten eine Verwandtschaft mit dem Schultz'schen Symptomenkomplex: Akuter Beginn, hohes Fieber, Nekrose der Tonsillen, keine hämorrhagische Diathese, infauste Prognose und ein charakteristisches Blutbild. Es dürften deshalb wohl auch kaum noch Zweifel in Hinsicht der Richtigkeit der Diagnose: Agranulocytose bei diesen Fällen bestehen.

Was nun die Ätiologie der Agranulocytose betrifft, so handelt es sich nach Schultz um die infektiös-toxische Wirkung eines spezifischen Virus oder einer Variante eines bekannten Erregers mit besonderer Affinität zum Knochenmark. Dagegen ist Vonkennel der Ansicht, daß die Annahme eines spezifischen Erregers abgelehnt werden müsse. Er glaubt vielmehr, daß lokale infektiöse Prozesse und deren Toxinwirkung die Hauptrrolle für die Auslösung der Krankheit spielen und zu einer Schädigung des Knochenmarks führen. Das Entstehen der Schleimhautnekrosen erklärt sich Schultz durch das Fehlen eines Hormones im Granulocytenapparat des Knochenmarks, das diese „Irresistenz" der Gewebe verhindern soll. Friedemann hat darauf hingewiesen, daß ein schädigendes Agens nicht genügt, um die Krankheit auszulösen, sondern, daß dazu auch eine besondere Disposition des hämatopoetischen Apparates nötig sei, welche man, weil die Agranulocytose

fast ausschließlich bei Frauen vorkommt, mit großer Wahrscheinlichkeit auf innersekretorische Wirkungen zurückführen müsse. Für diese Hypothese sprechen noch andere aus der Pathologie und Physiologie des Weibes bekannte Tatsachen, welche darauf hindeuten, daß ihre hämatopoetischen Organe etwas verschieden als die des Mannes sich verhalten.

Die Beziehungen, die zwischen Sepsis und Agr. bestehen, sind in der Literatur vielfach erörtert worden.

Georgopoulos, ein griechischer Arzt, führt Fälle auf, wo nicht nur der Blutbefund das Primäre und die Sepsis das sekundäre Moment sind, sondern auch Fälle, wo die septische Infektion die Ursache der Agr. war. Er meint, die septische Infektion könne sekundär sein, aber sie könne auch die primäre Noxe bilden. Manche Autoren halten die Agr. nur für eine besondere Reaktionsform bei Sepsis. Dem hält Fuld entgegen, daß eine Sepsis, bei der man doch die verschiedensten Erreger finden kann, nicht jedesmal die gleiche Reaktion der Agr. mit dem klinisch so einheitlichen Symptomenkomplex hervorrufen könne. Nach Frank macht nicht die Sepsis den Granulocytenschwund, sondern der Granulocytenschwund öffnet den Sepsiserregern Tür und Tor. Einige Autoren halten an der septischen Ätiologie mit besonderer Beteiligung des leukopoetischen Systems fest. Nach Meinung anderer handelt es sich um eine Bluterkrankung sui generis, und die wiederholten Befunde von Kokken, sowie anderer Sepsiserreger in vivo oder bei der Autopsie würden dann als Mischinfektionen aufzufassen sein, denen durch die ulcerösen Prozesse in der Mundhöhle die Eintrittspforte gegeben wäre. Nach Kosiner wird die früher immer geäußerte Ansicht, daß es sich bei der Agr. um eine besondere Form der Sepsis handle, heute kaum mehr aufrecht erhalten. Man neigt eher dazu, das agranulocytäre Blutbild als eine essentielle Erkrankung auf dem Boden einer konstitutionell bedingten Krankheitsdiathese zu deuten; sei es, daß man den Ausfall eines myeloischen Inkretes vermutet oder hormonale Einflüsse, wegen des häufigen Vorkommens beim weiblichen Geschlecht, anschuldigt. Auch Schultz spricht sich jetzt dahin aus, daß auf der Basis der Konstitution sowohl chemische Wirkungen von außen, wie anderweitig bedingte toxische Einflüsse auf das Knochenmark Agr. verursachen können. Als disponierende Momente für das Zustandekommen einer symptomatischen Agr. werden Lues, Tuberkulose, Typhus, ferner Diphtherie, Grippe, Impfmalaria, außerdem Schwangerschaft und Menstruation genannt. Als exogene chemische Faktoren hat man Arznei-

mittel in Betracht gezogen, wie: Pyramidon, Dinitrophenol, Barbitursäurederivate und alle den Benzolring enthaltenden Präparate, ferner Arsen, Wismut, sehr oft Gold und auch Antimon (Salvarsan, Neostibosan, Mesurol,Solganal, Sanocrysin usw.).

Vor allem wird in der ausländischen Literatur das Pyramidon als auslösende Ursache der Agr. hingestellt. A. M. Hoffmann, E. M. Butt und N. G. Hickey in Los Angeles beobachteten in den letzten 8 Jahren 14 Fälle von Agr., von denen 12 auf Pyramidon zurückgeführt werden. Madison und Squier in Milwaukee veröffentlichten kurz vorherr 13 Fälle von Agr., die Amidopyrin erhalten hatten. Gleichzeitig beschrieb Watkins aus dem Material der Mayo-Clinic 32 Fälle von Agr., von denen 24 vor Aufdeckung der Agranulocytopenie längere Zeit hindurch Präparate aus Barbitursäure und Amidopyrin erhalten hatten. Von Bonsdorf aus Helsingfors berichtet über 3 Fälle von Agr. durch Pyramidon. Groen und Geldermann beobachteten 13 Fälle von Agr., die vorwiegend Pyramidon bekommen hatten. Acht davon starben in kurzer Zeit. Plum-Preben teilt aus Dänemark 91 Fälle von Agr. durch Pyramidon mit, von denen 43 tödlich endeten. Überhaupt ist die Agr. für Dänemark eine allgemein gefürchtete Krrankheit geworden. In den Jahren 1933—1935 sind, wie Grage berichtet, 39 Todesfälle vorgekommen. In sämtlichen Fällen hat man nachgewiesen, daß ein großer Verbrauch von Amidopyrinpräparaten vorlag. Schon die Gabe von 0,1 Pyramidon bewirkte einen enormen Leukocytensturz. Disselmeyer und Zorn veröffentlichten einen Fall einer einwandfreien Störung des leukopoetischen Apparates durch Pyramidon. Es handelte sich aber dabei um eine Kranke, die an chronischen Infekten litt und eine starke allergische Bereitschaft besaß. Es war also ein Organismus, bei dem eine allgemeine Resistenzschwäche vorlag. Unter Voraussetzung eines anaphylaktischen Geschehens stellt von Beyer fest, daß erst das seltene Zusammentreffen dispositioneller Momente, vielleicht im Sinne der angeborenen Markschwäche, mit den Faktoren Sensibilisierung und Überempfindlichkeit gegen ein Medikament, die Manifestation der Agr. ermöglicht hat. Vor allem haben auch Bock und Rohr auf anaphylaktisch-allergische Phaenomene bei der Agr. hingewiesen. Nach dem heutigen Stande der Frage wird von dem größten Teil der Autoren, wie Schilling, Kämmerer, Hansen, Plum, Schittenhelm u. a. angenommen, daß bei den Pyramidon- und Barbitursäurepräparaten eine Idiosynkrasie, allergisches, bezw. parallergisches Phaeno-

men abnorm reagierender Individuen die Krise des myeloischen Gewebes verursacht. Auch Eisler kommt auf Grund eingehender Tierversuche zu folgenden Feststellungen: „Die Agranlocytose gehört in die Gruppe der allergischen Krankheiten, sie tritt als postanaphylaktische Reaktion des hämatopoetischen Apparates ein, wenn nach der anaphylaktischen Desensibilisierung die Antigenzufuhr fortgesetzt wird.

Die Auffassung der Schultz'schen Krankheit als anaphylaktische Markkrise vereinigt als einzige, die infektiöse und die chemisch-medikamentös-toxische Genese zu einem einheitlichen Krankheitsbild (Bock).

Die deutschen Autoren vertreten gegenüber dem Ausland ganz andere Ansichten bezüglich der Arzneimittelagranulocytose. Dennig gibt an, Hunderte von Kranken mit großen Gaben Pyramidon behandelt und besonders darauf geachtet zu haben, ob bei diesen Fällen eine Agr. aufgetreten ist. Das war bei keinem einzigen der Fall! Ferner wurde von ihm bei 50 Kranken, die lange Zeit Pyramidon bekommen hatten, das Blutbild laufend kontrolliert. Das Ergebnis war eindeutig: In keinem der 50 Fälle war irgendeine Andeutung einer Schädigung der Granulocyten zu finden. Ebenso erklärten Schittenhelm und W. Schultz auf der Maisitzung der Berliner Medizinischen Gesellschaft 1935, daß sie eine Agr. unter Pyramidonmedikation nach Tonsillitiden und septischen Prozessen nie hätten entstehen sehen. Auch Kahlstorf konnte trotz ausgedehnter Anwendung von Pyramidon an Hunderten von Fällen keine Beeinflussung des weißen Blutbildes feststellen. Schottmüller steht auf folgendem Standpunkt: „Mögen dann und wann schädliche Wirkungen durch Pyramidon im Sinne der Agr. zu beobachten sein, so kann darüber kein Zweifel bestehen, daß die Wirkung des Pyramidons gegen akute und chronische Polyarthritis so erfolgreich ist, daß auf dieses Mittel bei der Behandlung der Polyarthritis in Anbetracht seiner günstigen Wirkung einerseits und der sehr seltenen nachteiligen Wirkung andererseits nicht mehr verzichtet werden kann."

Wie schon zum Teil erwähnt, gibt es noch viele andere Möglichkeiten der Schädigung des Knochenmarks, wie durch Arsenobenzol (Salvarsan), Wismut- und Goldpräparate (Allochrysin, Sanocrysin, Crisalline, Solganal, Lopion (= auroallylthioharnstoffsaures Natrium u. a.), Lymphogranulomatose, Impfmalaria, Grippe und Typhusvakzinekuren, Trichloräthylen- und Benzoldämpfe. In allen angeführten Fällen braucht nach W. Schultz das Resultat

der Knochenmarkschädigungen keineswegs die reine Agr. herbeizuführen, sondern vielfach handelt es sich um einen Komplex von Schädigungen, der auch andere Zellstränge des hämatopoetischen Apparates betrifft und das Symptomenbild in der Richtung auf subleukämische oder aplastisch-anämische Zustände verändert, wie ja überhaupt fließende Übergänge zwischen den einzelnen Erkrankungen der Blutsysteme vorkommen können.

Will man tiefer in die Pathogenese der Agr. eindringen, so kann das nur durch das Verfolgen der im Knochenmark ablaufenden Reaktionen geschehen. Rohr fand bei seinen Agr.-Fällen 3 Typen von Knochenmarksbefunden: Bei der 1. Gruppe liegt eine annähernd normale Zusammensetzung des Knochenmarks vor. In diesen Fällen besteht nach Rohr lediglich eine Ausschwemmungshemmung der im Mark in normaler Weise gebildeten und ausgereiften Zellen. Bei der 2. Gruppe überwiegen im Knochenmark mehr oder weniger die unreifen Elemente („promyelocytäres Mark"). Hier nimmt Rohr neben einer Ausschwemmungsstörung auch eine Ausreifungshemmung der Zellen an, bei der die weißen Blutkörperchen im Knochenmark zwar in normaler Weise als Myeloblasten angelegt werden, die Ausreifung dieser Zellen zu den Leukocyten des peripheren Blutes über das Stadium der Promyelocyten, Myelocyten usw. aber gehemmt ist. Die 3. Gruppe umfaßt die schwersten Knochenmarksschädigungen, wobei auch die Zellbildung gestört ist und dementsprechend ein zellarmes Mark gefunden wird. Die intravitale Untersuchung des Sternalmarkes hat viel zur Klärung des Krankheitsbildes beigetragen. So beschreibt Nordenson einige Fälle, in denen die Sternalpunktion der Reihe nach die Bilder des „leeren" Markes, des Myeloblastenmarkes und des normalen Markes ergab.

Henning sah bei 15 punktierten Fällen von Myelophthise folgende Reaktionstypen:

1. „Leeres" Mark mit fast fehlendem Granulocytenapparat — Mark von etwa normaler Zusammensetzung — Myelocytenmark.
2. Leeres Mark — normales Mark.
3. Zellarmes Promyelocytenmark — zellreiches Promyelocytenmark.
4. Zellarmes Promyelocytenmark — hypoplastisches Mark von normalem Altersaufbau.
5. Zellarmes Promyelocytenmark — zellreiches Mark von normalem Altersaufbau — zellreiches Myeloblastenmark.
6. Zellreiches Myeloblastenmark — normales Mark — zellreiches Myeloblastenmark.

Der einfachste Vorgang scheint nach Henning darin zu bestehen, daß das „leere" Mark, das neben dem Erythroblastenanteil praktisch nur Lymphocyten, Reticulumzellen und Riesenzellen enthält, sich durch normale Neubildung der Granulocyten erholt. An diese Erholung kann sich eine Überschußreaktion anschließen, die peripher zur Erscheinung des leukämoiden Blutbildes mit hoher Leukocytose, zentral zum zellreichen Granulocytenmark führt, Henning führt dann weiter aus: „Neben dieser Verlaufsweise kann an einer der jüngeren Granulocytenstufen eine eigenartige Störung der Zellfunktion einsetzen, die sich im Verlust der Reifungspotenz äußert. Dieser Reifungsstillstand führt zur Anfüllung des Markraumes mit einer einzigen Granulocytenstufe. Die älteren Elemente fehlen, weil sie infolge der mangelnden Nachreifung nicht mehr gebildet werden, die jüngeren, weil sie an der gesteigerten Vermehrung nicht teilnehmen. Je schwerer die Infektion ist, umso jüngere Zelltypen umfaßt der Reifungsstillstand. Hat sich nun infolge des toxisch bedingten Reifungsstillstandes ein uniformer Granulocytenapparat ausgebildet, so kann in jedem Augenblick dadurch eine normale Regeneration einsetzen, so daß der sich schrankenlos teilende Zelltypus seine Reifungspotenz zurückgewinnt. Vermutlich unterliegt die Reifung der Granulocyten einer hormonalen Steuerung. Die modernen Methoden der intravitalen cytologischen Markuntersuchung werden zur weiteren Klärung der Fragen beitragen."

Es ist manchmal schwierig, infolge der Verwandtschaft mancher Blutkrankheiten eine genaue Diagnose zu stellen. Besonders die Differentialdiagnose zwischen Agr. und akuter Leukaemie kann große Schwierigkeiten machen. Nach Rohr ist die Unterscheidung folgende:

1. Besteht bei der Agr. nur eine Entwicklungshemmung der Granulocytoneose, während bei den akuten Leukaemien eine pathologische Entwicklungsrichtung eingeschlagen wird, die zum Mikro- und Paramyeloblasten führt.
2. Liegt bei der Agr. ein plötzlich einsetzendes Geschehen vor, daß innerhalb weniger Tage vom Normalzustand zum Vollbild führen kann; dem Ausbruch der akuten Leukaemie pflegt hingegen ein latentes Vorstadium vorauszugehen, während welcher Zeit sich Milz-, Leber- und Drüsenvergrößerungen ausbilden.
3. Ist die Agr. im Prinzip (wenigstens in leichteren Fällen) ein reversibler Krankheitsvorgang, wobei allerdings der Exitus in schweren Fällen häufig ist, entweder infolge direkter Schockwirkung oder der toxischen Vaso-

motorenlähmung, die akute Leukaemie stets ein irreversibler Prozeß.

4. Ist die leukämoide Reaktion im Regenerationsstadium der Agr. ein zeitlich begrenzter Vorgang, läuft gewöhnlich nach Erreichung eines Leukocytenmaximums in 2—4 Wochen ab und führt dann meist zur Heilung. Die akute Leukaemie kann Wochen bis Monate dauern und endet stets letal.

Die innigen Beziehungen, die zwischen der Agr., der Panmyelophthise und der akuten Leukaemie bestehen, werden nach Henning weiter dargetan durch die Erfahrung, daß alle 3 Krankheiten durch dieselben Noxen, wie Röntgenstrahlen, Benzol usw. hervorgerufen, bzw. ausgelöst werden können. Bei der Panmyelophthise sieht man starke myeloische Reaktionen mit hohen Werten von Myelocyten und Promyelocyten. Niemals aber finden sich Paramyeloblasten und nie besteht ein Hiatus leucaemicus, eine Erscheinung, bei der im Ausstrich vorwiegend Myeloblasten auftreten, aber keine oder nur vereinzelte Zwischenstufen der unreifen Myeloblasten zu den vorhandenen neutrophilen Leukocyten. Je mehr sich im Blutbild der myeloischen Reaktion Atypien finden und je vollständiger der Hiatus ist, desto sicherer steht die Diagnose: Akute Myelose.

Borchart behandelte einen Fall von Myelophthise mit intravenösen Salvarsaninjektionen und sah, wie sich eine tödliche akute Myeloblastenleukaemie entwickelte. Wolf beobachtete 2 Geschwister, die im Anschluß an eine Angina erkrankten. Der Bruder starb kurze Zeit darauf an Agr., die Schwester an akuter Myeloblastenleukaemie.

Weiterhin bestehen nach Küpper zwischen Agr. und zwei nahe miteinander verwandten Anaemieformen, der Chlorose und der achylischen hypochromen Anaemie bemerkenswerte Übereinstimmungen:

1. Die Agr. hat mit der Chlorose und der achylischen hypochromen Anaemie die auffällige Bevorzugung des weiblichen Geschlechts gemeinsam.
2. Die Agr. ist eine Krankheit, für deren Auftreten exogene, zeitlich gebundene Ursachen anzuschuldigen sind, wie bei der Chlorose und wahrscheinlich auch bei der achylischen hypochromen Anaemie. Man kann deshalb, meint Küpper, von einer nosologischen Verwandtschaft sprechen, die auf einer Schädigung des Knochenmarktes vorzustellen wäre.

Mit der Zeit hat sich durch den tieferen Einblick, den wir in das ganze Krankheitsgeschehen bekommen haben und durch die Fortschritte der Therapie, auch die Prognose

der Agr. erheblich gebessert. So berichtet Dinolt über einen Fall, bei dem es bei einer leichten Pleuropneumonie zu schwerer symptomatischer Agr. kam, wobei die Ursache hierfür in einer abnormen Reaktion des Knochenmarkes auf den Infekt, wahrscheinlich bedingt durch eine intravenöse Typhusvakzinebehandlung wegen multipler Sklerose, zu suchen war. Nach Reizkörperinjektion, zugleich mit Lösung der Pneumonie und Wiederauftreten der Granulocyten, erfolgte die Heilung. Auch Jacobson und Abel beschreiben 2 Fälle von Agr. nach Impfmalaria, die in Heilung übergingen. Sie betonen die Wichtigkeit der Blutuntersuchung im klinischen Bilde während der Fieberperioden, da das Schwinden der Granulocyten als signum mali ominis aufzufassen ist, das eine sofortige Unterbrechung der Fiebertherapie erheischt.

Zur Behandlung der Agr. sind Röntgentherapie, Reizkörpertherapie mit Milch, Adrenalin, Omnadin, Adenin und Guanin, sowie Lebertherapie verwandt worden. Mit am häufigsten wird das Mukleotrat gebraucht, das dem von dem Amerikaner Jackson empfohlene Pentosenukleotid entspricht. Wichert beschreibt einen Fall von agranulocytärer Blutreaktion mit rezidivierendem, aber günstigem Verlauf. Seit 7 Jahren besteht nachweislich ein lymphocytäres Blutbild. Neben symptomatischer Therapie und Bluttransfusionen wurde in diesem Fall der günstige Effekt durch Pentosenukleotid erzielt. Die Wirkung trat am 5. Tag nach der Injektion auf. Vasomotorische Erscheinungen konnten bei langsamer Injektion vermieden werden.

Eine bedeutende Stellung in der Therapie nimmt die Bluttransfusion ein.

Deglmann führt einen Fall von Agr. an, wo es ihm gelang, durch Übertragung von 1000 ccm Blut eines an myeloischer Leukaemie Erkrankten den lebensbedrohenden Granulocytenschwund zu beheben. Die übertragene Blutmenge entsprach nach ihrer Leukocytenzahl einer Menge von 40 Liter Normalblut. Ob es sich hierbei nur um einen grob massenmäßigen Ersatz der fehlenden Granulocyten handelt oder ob hier ein feiner biologischer Vorgang sich abspielt, kann man bis jetzt noch nicht entscheiden.

Lainer erwähnt 2 Fälle von Agr. mit aplastischem Mark, die bis jetzt eine durchaus ungünstige Prognose hatten und 2 Fälle von Benzolvergiftung, also ähnliche Formen, bei denen eine vollkommene Heilung erzielt wurde durch erstmalig verwendete Fieberbluttransfusionen.

Nach T. Sakurai kann durch Salvarsan verursachte Agr. durch Eigenbluttherapie rasch geheilt werden. Es

handelt sich um tagelang wiederholte, intramuskuläre Eigenblutinjektionen in der Dosis von je 10 ccm.

Neuerdings sah E. Bonmann Erfolg nach Applikation von rotem Knochenmark junger Kälber in der Dosis von 150—200 g pro die. Er stellte einen Extrakt her, dessen intramuskuläre Injektion rasche Besserung herbeiführte.

ZUSAMMENFASSUNG:

Es wird ein Überblick über die in den Jahren 1931 bis 1938 erschienene Literatur über das Krankheitsbild der Agranulocytose gebracht und die drei an der Medizinischen Klinik in dem betreffenden Zeitraum beobachteten Fälle von Agranulocytose eingehend beschrieben. Bezüglich der Aetiologie der echten Agranulocytose Typus W. Schultz haben sich noch keine neuen Gesichtspunkte ergeben. Bei der symptomatischen Agranulocytose handelt es sich um eine komplexe Aetiologie, bei der besonders das Pyramidon eine Rolle spielt, wobei wir gezwungen sind, ein anaphylaktisch-allergisches Prinzip als auslösenden Faktor anzunehmen.

Aus den in Heilung übergegangenen Fällen ist ersichtlich, daß sich die Prognose in den letzten Jahren erheblich gebessert hat. Es wird ferner auf die therapeutische Wichtigkeit von Pentosenukleotid, Blut- und Fieberbluttransfusionen hingewiesen.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. E. Grafe für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

Ad I.

Anton: Zur Frage eines spez. Erregers monolymphocytärer Anginen. Münch. Med. Wschr. 1933, S. 1022.

— Kritisch-experimenteller Beitrag zur Biologie des Bacterium monocytogenes. Mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehung zur infektiösen Mononukleose des Menschen. Münch. Zentralbl. f. Bakteriologie 1934, Band 131.

Boveri: Verlauf der heterophilen Antikörperreaktion bei der Lymphoidzellenangina. Klin. Wschr. 1935, S. 666.

Friedemann und Beer: Die Hanganatziu-Deichersche Reaktion bei der Angina mit mononukleärer Reaktion (Monocytenangina). Dtsch. Med. Wschr. 1933.

Heister: Das Pfeiffer-Glanzmann'sche lymphämoide Drüsenfieber bei Erwachsenen. Med. Welt 1933.

Höring: Beiträge zur Kenntnis der mono-lymphocytären Anginen. Münch. Med. Wschr. 1933.

v. Jagic: Drüsenfieber. Wiener klin. Wschr. 1935.

Lehndorf und Schwarz: Drüsenfieber. Ergeb. der inneren Med. u. Kinderheilk. 1932. S. 775. Jahrgang 42.

Nägeli: Blutkrankheiten. Berlin. Julius Springer. 1931.

Nebe: Angina und Lymphoidzellreaktion. Dtsch. Med. Wschr. 1932.

Otto: Beitrag zur Charakteristik der lymphatischen Angina (Monocytenangina). Münch. Med. Wschr. 1935.

Rosenthal und Wenkebach: Die Bedeutung der heterophilen Antikörperreaktion für Diagnose der infektiösen Mononukleose. Klin. Wschr. 1933.

Schilling: Monocytose vom klinisch-hämatologischen Standpunkte. Die Med. Welt 1938. S. 82.

Schmerel: Monocytenangina, weitere Untersuchungen zur Aetiologie. Med. Klinik 1932.

Stötter: Lymphoidzellige Angina mit Exanthem nach Art des Erythema exsudativum multiforme. Med. Klinik 1937. S. 474.

Schwarz: Das Drüsenfieber. Wiener Klin. Wschr. 1935.

Vogel: Über Anginen mit ungewöhnlich starker Lymphocytose.

Wolf: Die Hanganatziu-Deichersche Probe beim „lymphämoiden Drüsenfieber. Dtsch. Med. Wschr. 1937.

Ad II.

Arneth: Über die akute lymphatisch-leukämoide Reaktion bei Sepsis. Dtsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 180.

v. Baeyer: Zur Arzneimittel-Agranulocytose. Klin. Wschr. 1936. S. 1914.

Bieling: Zum Wesen der Agranulocytose. Med. Welt 1934. S. 156.

Bock: Über einen bemerkenswerten Einzelfall sympt. Agr. während einer Neosalvarsan-Bismogenol-Kur. Med. Welt 1935. S. 1629.

Bonsdorff: Granulocytopenie nach Amidopyrinmedikation. Klin. Wschr. 1935. S. 465.

Bresgen: Zur Ätiologie der Agranulocytose. Klin. Wschr. 1938. S. 273.

Deglmann: Zur Therapie der Agranulocytose. Dtsch. med. Wschr. 1937. S. 1694.
Dennig: Über die Anwendung von Pyramidon und ähnlichen Mitteln. Dtsch. Med. Wschr. 1935. S. 1349.
Dinolt: Beitrag zur sympt. Agranulocytose. Wiener Klin. Wschr. 1933. S. 1175.
Disselmeyer: Agranulocytose und Pyramidonüberempfindlichkeit. Münch. Med. Wschr. 1937. S. 247.
Eisler: Zur Kausalgenese der Agranulocytose. Klin. Wschr. 1937. S. 788.
Frank: Beitrag zur Agranulocytose. Die Med. Welt. 1933. S. 628.
Fuld: Zur Kenntnis der sogen. Agranulocytosen Dtsch. Archiv f. Klin. Med. 1931. Bd. 170.
Georgopoulos: Zur Ätiologie der Aleukia haemorrhagica und der Agranulocytose. Dtsch. Archiv f. Klin. Med. Bd. 170.
Grage: Agranulocytose und Pyramidonüberempfindlichkeit. Münch. Med. Wschr. 1937. S. 666.
Hellich: Über Agranulocytose nach Neosalvarsanbehandlung. Med. Klinik 1932. S. 1133.
Henning: Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukaemie. Dtsch. Archiv f. Klin. Med. Band 178.
Jacobson und Abel: Agranulocytose nach Impfmalaria. Dtsch. Med. Wschr. 1933. S. 371.
Kahlstorf: Beitrag zur Arzneimittel-Agranulocytose. Med. Klinik 1938. S. 587.
Kosiner: Zum Problem der Agranulocytose. Dtsch. Med. Wschr. 1932. S. 128.
Kranel: Beitrag zur experimentellen Agranulocytose. Klin. Wschr. 1936.
Küpper: Zur Nosologie und Statistik der Agranulocytose. Klin. Wschr. 1935. S. 1684.
Lainer: Die Behandlung der Agranulocytose mit Fieberbluttransfusionen. Klin. Wschr. 1937. S. 1435.
Look: Proteclysen und Hemmungsversuche bei Agranulocytose und Leukaemieerkrankungen. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1936. S. 559. Bd. 178.
Marcus: Zur Frage der Agranulocytose bei chronischer Pyramidontherapie. Klin. Wschr. 1935. S. 615.
Matthes: Beitrag zur Ätiologie und Verlauf der Panmyelophthise. Dtsch. Archiv. f. Klin. Med. Bd. 180.
Möschl: Agranulocytose und Salvarsan. Wiener Klin. Wschr. 1937. S. 472.
Rohr: Aktuelle Agranulocytose-Probleme. Münch. Med. Wschr. 1936. S. 460.
Rüther: Zur Frage der Agranulocytose nach Pyramidon. Klin. Wschr. 1936. S. 1881.
Schilling: Essentielle oder symptomatische Agranulocytose. Med. Klinik Nr. 23. 1932. S. 785.
Schultz: Der heutige Stand der Agranulocytosefrage. Zeitschrift f. ärztliche Fortbildung 1938. S. 647.
Schur: Ein Fall von schwer letal endender Agranulocytose nach Behandlung mit Typhusvakzine. Med. Klinik Nr. 15, 1934. S. 504.
Sprockhoff und Buhrmester: Über das Auftreten einer Agranulocytose bei Behandlung einer Neurolues mit Quecksilber. Med. Klinik 1937. S. 408.
Stodtmeister: Besondere Knochenmarksbefunde bei Agranulocytose und verwandten Krankheitszuständen. Dtsch. Archiv f. klin. Med. Band 179. S. 163. 1936.

Strasser: Zur Pathogenese und Klinik der Aleukie und Agranulocytose. Wiener Klin. Wschr. 1932. S. 548.
Strauß: Beitrag zur Agranulocytose. Zeitschrift für klin. Med. 1937. S. 546.
Tillich: Zur Frage der Agranulocytose nach Pyramidon. Klin. Wschr. 1936. S. 1101.
Vonkennel: Zum Symptomenkomplex der Agranulocytose. Med. Klinik 1934. S. 123.
Wechsler: Ein Fall von Agranulocytose durch Lopion. Wiener klin. Wschr. 1937. S. 1360.
Wichert: Pentosenukleotid bei agranulocytärer Blutreaktion. Dtsch. Med. Wschr. 1935. S. 965.
Wolf und Aurin: Chronische Agranulocytose mit akuten Schüben. Die Med. Welt 1934. S. 368.
Zieler: Über das Auftreten einer Agranulocytose bei Behandlung einer Mourolues mit Quecksilber. Med. Klinik. 1937. S. 634.
Zentscheff: Zur Ursache der Granulocytopenie. Dtsch. Med. Wschr. 1935. II. S. 1553.

LEBENSLAUF.

Geboren am 6. März 1910 zu Witten an der Ruhr als Sohn des Bürovorstehers Gustav Hapke und seiner Ehefrau Clara geb. Lessel, besuchte ich die Volks- und Mittelschule zu Halle und anschließend das humanistische Gymnasium zu Halle (Saale) und danach das König-Albert-Gymnasium zu Leipzig, wo ich Ostern 1931 mein Abitur machte. Hierauf studierte ich die medizinischen Wissenschaften an der Universität zu Halle, Jena und Würzburg. Am 3. Mai 1934 bestand ich die ärztliche Vorprüfung zu Jena und Juli 1938 das Staatsexamen zu Würzburg.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Str. 31
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen